

NEURITE INDUCER

Patent number: JP2001226284
Publication date: 2001-08-21
Inventor: ONOE MASAYOSHI; KASHIMOTO KAZUHISA
Applicant: ITOHAM FOODS INC
Classification:
- **international:** A61K38/00; A61P25/16; A61P25/28; C07K14/47
- **european:**
Application number: JP200000041504 20000218
Priority number(s): JP200000041504 20000218

Report a data error here

Abstract of JP2001226284

PROBLEM TO BE SOLVED: To provided a neurite inducer capable of safely using in clinical point of view without accompanying side effects such as bronchoconstrictive action or the like. **SOLUTION:** This neurite inducer includes a peptide or its pharmaceutically permissible salt as the active ingredient induced from PACAP(pituitary adenylate cyclase activating peptide) or VIP(vasoactive intestinal peptide). The pharmaceutical preparation is effective for improvement of Alzheimer's dementia, Parkinson's disease or the like and effective as a defense to medicine such as antitumor agent or the like imparting hazards to nervous system due to the neurite inducing effect.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-226284
(P2001-226284A)

(43) 公開日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/16		25/28	4 H 0 4 5
25/28		C 0 7 K 14/47	Z N A
C 0 7 K 14/47	Z N A	A 6 1 K 37/02	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 18 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-41504 (P2000-41504)

(22) 出願日 平成12年2月18日 (2000.2.18)

(71) 出願人 000118497

伊藤ハム株式会社

兵庫県神戸市灘区備後町3丁目2番1号

(72) 発明者 尾上 誠良

茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘1丁目2番

伊藤ハム株式会社中央研究所内

(72) 発明者 榎本 和久

茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘1丁目2番

伊藤ハム株式会社中央研究所内

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経突起誘発剤

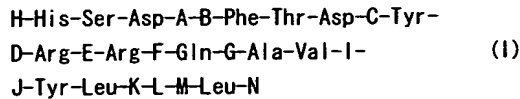
(57) 【要約】

【解決手段】 PACAPペプチドまたはVIPペプチドより誘導したペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【効果】 本発明によれば、気管支収縮作用などの副作用がなく、臨床上安全に使用できる神経突起誘発剤が提供される。本製剤は、神経突起誘発作用により、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの改善、さらには神経系に障害を与える抗腫瘍剤等の薬物に対する防御に有効である。

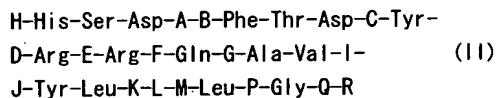
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)：



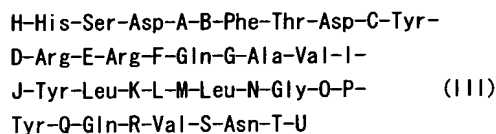
(式中、Aは、Ala または Gly；Bは、Ile または Val；Cは、Asn または Ser；Dは、Thr または Ser；Eは、Leu または Tyr；F、I、Jは、それぞれ Lys または Arg；Gは、Met、Leu または nLeu；Kは、Asn または Ala；Lは、Ser または Ala；Mは、Ile または Val；Nは、-NH₂ または Asn-NH₂を示す。但し、同時に AがAla、BがVal、CがAsn、DがThr、EがLeu、KがAsn、LがSer、MがIleおよびNがAsn-NH₂になることはない。また、同時に AがGly、BがIle、CがSer、DがSer、EがTyr、KがAla、LがAla、MがValおよびNが-NH₂になることはない。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【請求項2】 下記式(II)：



(式中、Aは、Ala または Gly；Bは、Ile または Val；Cは、Asn または Ser；Dは、Thr または Ser；Eは、Leu または Tyr；F、I、Jは、それぞれ Lys または Arg；Gは、Met、Leu または nLeu；Kは、Asn または Ala；Lは、Ser または Ala；Mは、Ile または Val；Pは、Asn または 化学結合；Qは、Lys、Arg、Lys-Arg、Arg-Arg または 化学結合；Rは、-OH または -NH₂を示す。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【請求項3】 下記式(III)：



(式中、Aは、Ala または Gly；Bは、Ile または Val；Cは、Asn または Ser；Dは、Thr または Ser；Eは、Leu または Tyr；IはLys または ArgまたはGln；F、J、O、P、Q、R、S、Tは、それぞれ Lys または Arg；F、I及びJの少なくとも一つは Arg；Gは、Met、Leu または nLeu；Kは、Asn または Ala；Lは、Ser または Ala；Mは、Ile または Val；Nは、化学結合または Asn；Uは-OHまたは-NH₂を示す。但し、同時に AがGly、BがIle、CがSer、DがSer、EがTyr、KがAla、LがAla、MがVal、Nが化学結合、OがLys、PがArg、QがLys、RがArg、SがLys、TがLys、Uが-NH₂になることはない。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの改善に有用な神経突起誘発剤、詳しくは、VIP (血管作動性腸管ペプチド) またはPACAP (下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド) のペプチド誘導体、その薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経突起誘発剤に関する。

【0002】

【従来の技術】VIP (血管作動性腸管ペプチド；Vaso active Intestinal Peptide)は、脳-腸管ペプチドと呼ばれ、血流促進、血圧低下作用をもつ生理活性ペプチドの一種である。このVIPは、ブタ腸管から抽出されており、28個のアミノ酸残基からなる[S. I. Said, V. Mut t, Science., 169, 1217 (1970)]。一方、PACAP (下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド；Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide)は、羊の視床下部から下垂体培養細胞のアデニル酸シクラーゼを活性化させるバイオアッセイ系を指標にして単離され構造決定された38個のアミノ酸残基よりなるペプチドであり、PACAP38と、PACAP27の2種類がある[A. Miyata, A. Arimura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 164, 567 (1989)]。このPACAPのN末端側から27個のアミノ酸配列はVIPと極めて類似した構造を有している。また、VIPとPACAPのアミノ酸配列は、セクレチン、グルカゴン等に類似していることから、グルカゴン-セクレチンスーパーファミリーに属するペプチドとされている。

【0003】PACAP38とPACAP27の下垂体のアデニル酸シクラーゼの活性化作用を下垂体におけるcAMPの集積性により比較すると、両者で差異は認められない。ところが、PACAPはアデニル酸シクラーゼを活性化するのに0.1nM程度しか必要としないのに対し、VIPは1μMと、濃度的にはPACAPの1000~10000倍もの量が必要である[D. Spengler et al., Nature, 365, 170-175 (1993)]。このように、VIPとPACAPは中枢での活性に大きな差が認められるが、末梢での活性について差があるという報告はほとんどない。PACAPレセプターは主に中枢に存在し、VIPレセプターは主に末梢に存在するが、上記の差異はこれらのレセプターが認識するリガンドがそれぞれ異なることに起因すると考えられる。すなわち、PACAPレセプターは、特異的リガンドとしてPACAP (PACAP38とPACAP27)のみしか認識しないのに対し、VIPレセプターはPACAPもVIPも同様に認識する。このように、PACAPとVIPが同じレセプターに結合しうるのは、いずれもそのN末端部位に認識部位が存在し、かつ前述のようにその部位のアミノ酸配列が類似しているからであると考えられる[S. Onoue et al., Biomedical Research, 20 (4) 219-23 (1999)]

。従って、本発明者らは、かかる知見を基にPACAP様の作用を示したVIP誘導体、反対にVIP様の作用を示したPACAP誘導体を合成し、それらの生理作用を検討したところ、それらのペプチド誘導体に共通して強い気管支拡張作用をあることを確認した（特開平8-333276号公報、特開平11-100399号公報）。

【0004】これまでに、PACAPに対する特異的な結合部位がアストロサイト（星状膠細胞）に存在し、PACAPを作用させることによってcAMPの産生促進が起こることが報告されている [I. Tatsuno et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 168, 1027-1033 (1990)]。アストロサイトは脳内で瘢痕形成を行い、血管と神経細胞（ニューロン）間の物質の移動およびシナプス部の絶縁や放出された伝達物質の取り込みに関与するとともに、ニューロンの発育や生存維持を調節する多くの神経栄養因子を産生する。一方、アルツハイマー型痴呆症は、神経細胞中に神経原線維変化が発生し、またアミロイドと呼ばれるタンパク質の一種が沈着し、その周囲に変性した神経細胞やアストログリアやミクログリアが集積した老人斑が神経細胞と神経細胞の間の空間にできることを特徴とする疾病である。従って、PACAPが作用することによってその機能が活性化される上記アストロサイトの関係に鑑みると、PACAPは、脳内の神経細胞形成や神経細胞の物質代謝に支障をきたしているアルツハイマー痴呆症の改善に有用であると考えられる。実際、PACAP27、PAPAP38およびその誘導体によるセクレトグラニンII産生作用を介したアルツハイマー病改善効果が認められている（特開平6-228002号）。

【0005】一方、副腎髄質の髄質のクロム親和性細胞からチロシンよりドーパ、ドーパミンを経てノルアドレナリン、さらにはアドレナリンが合成される。ノルアドレナリン、アドレナリンは（総称してカテコールアミン）は、クロム親和性細胞の顆粒中に貯蔵されており、ストレスが負荷された時や闘争時に血液中に分泌され標的組織に到達して作用する。カテコールアミン分泌異常症として褐色細胞腫（pheochromocytoma）が知られおり、これは副腎髄質あるいは傍神経節のクロム親和性細胞の腫瘍によってカテコールアミンの産生亢進が起こる疾患である。ラットの副腎髄質の褐色細胞腫由来の細胞はPC-12と呼ばれる。この細胞は、シナプス小胞に相当するクロマフィン顆粒内に、ノルアドレナリンやアドレナリンそして神経ペプチドであるエンケファリンを含み、内臓神経終末から放出されたアセチルコリン（Ach）の刺激にตอบสนองしてこれらホルモンやペプチドを分泌する。また、発生学的にみると交感神経系の節後神経細胞と相同であり、副腎髄質はほぼ均等なパラニューロン細胞群から成り立っている。PC-12においては刺激受容後のイオン流入、さらにはカテコールアミン分泌、そして刺激前状態への短期的回復という一連の反応の基本的道

筋が明らかになっており、ある種の刺激によっては神経突起を生じる。従って、PC-12は、脳・神経系研究におけるモデル系として確立されており、これまでも、PC-12を用いた探索により多くの神経突起誘発物質が報告され、PACAPもその一つである [T. Watanabe et al., Biochem. Biophys. Res. Com., 182, 403-411 (1992)]。

【0006】従来よりパーキンソン病の治療の一つとして、L-DOPA投与を行って脳のドーパミンの増加を図ることによって臨床症状の改善をはかる試みがなされているが、上記のようなカテコールアミンの分泌促進に関連する神経突起誘発は、かかる疾患の治療にも効果的であると考えられる。また、一部の抗腫瘍剤、例えばビンクリスリンなどのビンアルカロイド系抗腫瘍剤、シスプラチンなどの白金錯体系抗腫瘍剤、アドリアマイシン系抗腫瘍剤、タキソール系抗腫瘍剤などにより、神経突起形成障害が引き起こされることが知られている。これは、末梢神経障害に発展し、軽度なものは四肢の腫れ感から重篤なものは日常生活に介護を要する四肢の麻痺など多様な症状が現れることがある。神経突起を誘発するNGF（神経成長因子：Nerve Growth Factor）等は上記の抗腫瘍剤の投与により発症する末梢神経障害の改善に有効であることが指摘されている [S. C. Apfel et al., Ann. Neurol., 29, 87-90 (1991)]、PACAPにも同様の末梢神経障害改善作用が認められている（特開平8-3056号）。

【0007】以上のように、PACAPは、神経突起誘発作用があることから、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの改善、さらには神経系に障害を与える抗腫瘍剤等の薬物に対する防御に有効と考えられるが、PACAPには一過性の気管支収縮作用があり、これは、気管支喘息やそれに類似するアレルギー患者にとっては致命的となる副作用である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、気管支収縮作用などの副作用がなく、臨床上安全に使用できる神経突起誘発剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一連のVIP、PACAPペプチド誘導体が、PACAPのように副作用を起こすことなく神経突起誘発作用を発揮することを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は以下の(1)～(3)の発明である。

(1) 下記式(1)：

【0010】

【化1】

H-His-Ser-Asp-A-B-Phe-Thr-Asp-C-Tyr-
D-Arg-E-Arg-F-Gln-G-Ala-Val-I- (1)
J-Tyr-Leu-K-L-M-Leu-N

【0011】(式中、Aは、Ala または Gly ; Bは、Ile または Val ; Cは、Asn または Ser ; Dは、Thr または Ser ; Eは、Leu または Tyr ; F、I、Jは、それぞれ Lysまたは Arg ; Gは、Met、Leuまたは nLeu ; Kは、Asn または Ala ; Lは、Ser または Ala ; Mは、Ile または Val ; Nは、-NH₂ または Asn-NH₂を示す。但し、同時に AがAla、Bが Val、Cが Asn、Dが Thr、Eが L eu、Kが Asn、Lが Ser、Mが Ileおよび Nが Asn-NH₂ になることはない。また、同時に AがGly、Bが Ile、Cが Ser、Dが Ser、Eが Tyr、Kが Ala、Lが Ala、Mが Valおよび Nが -NH₂ になることはない。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【0012】(2) 下記式 (II) :

【0013】

【化2】

H-His-Ser-Asp-A-B-Phe-Thr-Asp-C-Tyr-
D-Arg-E-Arg-F-Gln-G-Ala-Val-I- (II)
J-Tyr-Leu-K-L-M-Leu-P-Gly-Q-R

【0014】(式中、Aは、Ala または Gly ; Bは、Ile または Val ; Cは、Asn または Ser ; Dは、Thr または Ser ; Eは、Leu または Tyr ; F、I、Jは、それぞれ Lysまたは Arg ; Gは、Met、Leuまたは nLeu ; Kは、Asn または Ala ; Lは、Ser または Ala ; Mは、Ile または Val ; Pは、Asn または化学結合 ; Qは、Lys、Arg、Lys-Arg、Arg-Argまたは化学結合 ; Rは、-OH または -NH₂を示す。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。

【0015】(3) 下記式 (III) :

【0016】

【化3】

H-His-Ser-Asp-A-B-Phe-Thr-Asp-C-Tyr-
D-Arg-E-Arg-F-Gln-G-Ala-Val-I-
J-Tyr-Leu-K-L-M-Leu-N-Gly-O-P- (III)
Tyr-Q-Gln-R-Val-S-Asn-T-U

【0017】(式中、Aは、Ala または Gly ; Bは、Ile または Val ; Cは、Asn または Ser ; Dは、Thr または Ser ; Eは、Leu または Tyr ; IはLys または ArgまたはGln ; F、J、O、P、Q、R、S、Tは、それぞれ Lysまたは Arg ; F、I及び Jの少なくとも一つは Arg ; Gは、Met、Leuまたは nLeu ; Kは、Asn または Ala ; Lは、Ser または Ala ; Mは、Ile または Val ; Nは、化学結合または Asn ; Uは-OHまたは-NH₂を示す。但し、同時に Aが Gly、Bが Ile、Cが Ser、Dが Ser、Eが Ty r、Kが Ala、Lが Ala、Mが Val、Nが化学結合、Oが Lys、Pが Arg、Qが Lys、Rが Arg、Sが Lys、Tが Lys、Uが-NH₂になることはない。)で示されるペプチドまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経突起誘発剤。以下、本発明を具体的に説

明する。

【0018】

【発明を実施するための形態】本発明の神経突起誘発剤の有効成分であるペプチド誘導体は、具体的には配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、あるいは配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドのC末端に、Asn または配列番号2~11のいずれかに記載のアミノ酸配列が付加したアミノ酸配列からなるペプチドである。

【0019】

【化4】

His-Ser-Asp-Xaa-Xaa-Phe-Thr-Asp-Xaa-Tyr-Xaa-Arg-Xa
a-Arg-Xaa-Gln- Xaa-Ala-Val-Xaa-Xaa-Tyr-Leu-X
aa-Xaa-Xaa-Leu (配列番号1)

Gly-Lys (配列番号2)

Gly-Arg (配列番号3)

Gly-Lys-Arg (配列番号4)

Gly-Arg-Arg (配列番号5)

Asn-Gly-Lys (配列番号6)

Asn-Gly-Arg (配列番号7)

Asn-Gly-Lys-Arg (配列番号8)

Asn-Gly-Arg-Arg (配列番号9)

Gly-Xaa-Xaa-Tyr-Xaa-Gln-Xaa-Val-Xaa-Asn-Xaa (配列番号10)

Asn-Gly-Xaa-Xaa-Tyr-Xaa-Gln-Xaa-Val-Xaa-Asn-Xaa
(配列番号11)

【0020】ただし、上記ペプチドのうち、下記アミノ酸配列からなるペプチドは除く。

【0021】

【化5】

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Ty
r-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-
Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Ly
s (配列番号12)

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Ty
r-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-
Val-Leu (配列番号13)

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Le
u-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-
Ile-Leu-Asn (配列番号14)

【0022】以下、本発明を詳細に説明する。

【0023】

【発明を実施するための形態】本発明の神経突起誘発剤に使用するペプチドは公知のペプチド合成の常法に従って合成できる。例えば「ザ、ペプチド(The Peptides)」第1巻(1966年) [Schreder and Luhke 著、Academic Press, New York, U.S.A.]、あるいは「ペプチド合成」

[泉屋ら著、丸善株式会社(1975年)]の記載に従い、具体的には、アジド法、酸クロライド法、酸無水物法、混合酸無水物法、DCC法、活性エステル法(P-ニトロフ

エニルエステル法、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル法、シアノメチルエステル法など）、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボイミダゾール法、酸化還元法、DCC-アディティブ（HONB、HOBt、HOSu）法など、各種の方法により合成することができる。これらの方法は、固相合成及び液相合成のいずれにも適用できる。

【0024】本発明においてペプチド合成は、上記のような一般的なポリペプチドの合成法に従って、例えば末端アミノ酸に順次1個ずつアミノ酸を縮合させるいわゆるステップワイズ法によって、または数個のフラグメントに分けてカップリングさせていく方法により行われる。

【0025】例えばステップワイズ法による固相合成は、具体的には、メリフィールド（Merrifield, R. B.）の方法 [Solid phase peptide synthesis, J. Amer. Chem. Soc., 85, 2149-2159 (1963)] に従い、以下のようにして行うことができる。まず、C末端アミノ酸（アミノ基を保護したもの）をそのカルボキシル基によって不溶性樹脂に結合させ、その後、該C末端アミノ酸のアミノ基の保護基を除去する。次いで、得られたこの遊離の反応性アミノ基に、目的とするペプチドのアミノ酸配列に従って、アミノ基を保護したアミノ酸の反応性カルボキシル基を縮合反応により順次結合させる。このようにして段階ずつ全配列を合成した後、ペプチドを不溶性樹脂からはずす。

【0026】上記の固相合成において用いられる不溶性樹脂は、反応性カルボキシル基との結合性を有するものであればいずれをも使用でき、例えばベンズヒドリルアミン樹脂（BHA樹脂）、クロルメチル樹脂、オキシメチル樹脂、アミノメチル樹脂、メチルベンズヒドリル樹脂（MBHA樹脂）、4-アミノメチルフェノキシメチル樹脂、4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル樹脂、4-オキシメチルフェニルアセタミドメチル樹脂などが挙げられる。また、 α -アミノ基の保護基として9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc）を使用する場合は4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル樹脂など、トリフルオロ酢酸（TFA）によって樹脂から脱離できるものがよく、*t*-ブトキシカルボニル基（Boc）を使用する場合は4-オキシメチルフェニルアセタミドメチル樹脂（PAM樹脂）など、フッ化水素などによって樹脂から脱離できるものがよい。樹脂1g当りペプチド濃度は0.5mmol以下とすることが好ましい。

【0027】上記の方法においては、アミノ酸のペプチド結合に関与するアミノ基への保護基の結合及び該保護基の脱離、ならびにアミノ酸のペプチド結合に関与するカルボキシル基の活性化が必要である。

【0028】アミノ基の保護基として、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Z）、*t*-ブトキシカルボニル（Boc）、*t*-アミノオキシカルボニル（Aoc）、イソボ

ニルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイルなどの基が挙げられる。

【0029】また、アミノ酸の中で、側鎖に官能基を有するもの、例えばHis、Tyr、Thr、Lys、Asp、Arg及びSerは、その側鎖の官能基を保護しておくのが好ましい。官能基の保護は、通常用いられている方法で、下記のような通常の保護基を結合させることにより行われ、反応終了後、該保護基は脱離される。Hisのイミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシメチル（Bom）、*p*-トルエンスルホニル（Tos）、ベンジル（Bzl）、ベンジルオキシカルボニル（Z）、トリチル基などが挙げられる。

【0030】Ser及びThrの水酸基は、例えばエステル化またはエーテル化によって保護することができるが、この保護は必須ではない。エステル化に適する基としては、アセチルなどの低級アルカノイル基、ベンゾイルなどのアロイル基、ベンゾイルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニルなどの炭酸から誘導される基などが挙げられる。またエーテル化に適する基としては、ベンジル（Bzl）、テトラヒドロピラニル、*tert*-ブチル基などが挙げられる。

【0031】Tyrの水酸基の保護基としては、例えばベンジル（Bzl）、ブロモベンジルオキシカルボニル（Br-Z）、ジクロロベンジル（Cl₂-Bzl）、ベンジルオキシカルボニル（Z）、アセチル、*p*-トルエンスルホニル（Tos）基などが挙げられる。Lysのアミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル（Z）、クロロベンジルオキシカルボニル（Cl-Z）、ジクロロベンジル（Cl₂-Bzl）、*t*-ブトキシカルボニル基（Boc）、*p*-トルエンスルホニル（Tos）基などが挙げられる。

【0032】Argのグアニジノ基の保護基としては、例えば*p*-トルエンスルホニル（Tos）、ニトロ、ベンジルオキシカルボニル（Z）、*t*-アミルオキシカルボニル（Aoc）基などが挙げられる。Aspのカルボキシル基の保護は、例えばベンジルアルコール、メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール、シクロヘキシル（cHex）などによるエステル化により行われる。

【0033】その他のアミノ酸の保護基として、Trpのインドリル基の保護基としては、例えばホルミル、カルボベンゾキシル、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニルなどが挙げられるが、この保護は必須ではない。Metのチオメチル基の保護基としては予めメチルスルホキシドにしておき、後に還元する方法があるが、この保護は必須ではない。

【0034】一方、カルボキシル基の活性化は、従来公知の方法にて行うことができ、用いられる試薬なども公

知のものから適宜選択しえる。例えば、カルボキシル基の活性化は、該カルボキシル基と種々の試薬とを反応させ、対応する酸クロライド、酸無水物または混合酸無水物、アジド、活性エステル（ペンタクロロフェノール、*p*-ニトロフェノール、*N*-ヒドロキシコハク酸イミド、*N*-ヒドロキシベンズotリアゾール、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等とのエステル）などを形成させることにより行う。

【0035】上記の固相における反応性アミノ基と反応性カルボキシル基との縮合反応（ペプチド結合形成反応）に用いる溶媒としては、ペプチド結合形成に使用できるものであればいずれでもよい。例えば無水または含水のジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン、クロロホルム、ジオキサン、ジクロロメタン（DCM）、テトラヒドロフラン（THF）、酢酸エチル、*N*-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）などを単独で、あるいは2種以上の混合溶媒として使用することができる。

【0036】また、上記縮合反応は、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボキシイミド（DCC）、カルボジイミダゾールなどのカルボジイミド試薬やテトラエチルピロホスフェイト、ベンゾトリアゾール-*N*-ヒドロキシトリシメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化物（Bop試薬）などの存在下に行うこともできる。

【0037】合成されたペプチドは、通常の方法に従い脱塩、精製することができる。例えば、DEAE-セルロースなどのイオン交換クロマトグラフィー、セファデックスLH-20、セファデックスG-25などの分配クロマトグラフィー、シリカゲルなどの順相クロマトグラフィー、ODS-シリカゲルなどの逆相クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどが挙げられる。

【0038】上記のようにして精製したペプチドは、各種の酸を用いて、所望により薬学的に許容される塩、例えば、酢酸塩、塩酸塩、リン酸塩等にすることができる。上記ペプチドおよびその塩は、医薬的に許容できる溶剤、賦形剤、担体、補助剤などを使用し、製剤製造の常法に従って液剤、注射剤、錠剤、散剤、顆粒剤、坐剤、腸溶剤およびカプセル剤などの医薬製剤とする。

【0039】上記ペプチドおよびその塩は、神経突起誘発作用を有するので神経突起誘発剤として有用であり、当該製剤は、各種疾病、具体的には、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病、神経細胞死、神経芽腫、健忘症などの予防・治療、ならびに神経系に障害を与える薬物に対する防御に有効である。

【0040】当該製剤は、例えばヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ等の哺乳動物に対して経口的にまたは経口的に安全に投与することができる。当該製剤の投与量は、剤形、投与ルート、症状等により適宜変更しうるが、例えばヒトを含む哺乳動物に投与する場合、ペプチド量として1人1日当たり約1 μ g ~1 mg/kg

程度を適用することが例示される。

【0041】

【実施例】以下に本発明を参考例、実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0042】【参考例1】（ペプチドの合成）

下記のアミノ酸配列を有するPACAP38、PACAP27、VIP、ならびにこれらより誘導されるペプチド誘導体（ペプチド1~14）をそれぞれ通常のペプチド固相合成法に従い合成した。尚、各ペプチドのN末端は-H、C末端は-NH₂である。

【0043】(a) PACAP38

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys （配列番号12）

(b) PACAP27

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu （配列番号13）

(c) VIP

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn （配列番号14）

(d) ペプチド1

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu （配列番号15）

(e) ペプチド2

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu （配列番号16）

(f) ペプチド3

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu （配列番号17）

(g) ペプチド4

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn （配列番号18）

(h) ペプチド5

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn （配列番号19）

(i) ペプチド6

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn （配列番号20）

(j) ペプチド7

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Le

u-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn (配列番号21)

(k) ペプチド8

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-Gly-Lys-Arg (配列番号22)

(l) ペプチド9

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu (配列番号23)

(m) ペプチド10

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg (配列番号24)

(n) ペプチド11

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys (配列番号25)

(o) ペプチド12

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Arg-Arg-Tyr-Arg-Gln-Arg-Val-Arg-Asn-Arg (配列番号26)

(p) ペプチド13

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys (配列番号27)

(q) ペプチド14

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Arg-Gln-Leu-Ala-Val-Arg-Arg-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-Gly-Arg-Arg-Tyr-Arg-Gln-Arg-Val-Arg-Asn-Arg (配列番号28)

(r) ペプチド15

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Gln-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Arg-Arg-Tyr-Arg-Gln-Arg-Val-Arg-Asn-Lys (配列番号29)

【0044】〔実施例1〕 (神経突起誘発作用試験)

参考例1にて合成したペプチドについて以下の方法に従って、神経突起誘発作用を試験した。PC-12細胞は5%馬血清および5%新生仔ウシ血清含有Dulbecco's modified minimum essential medium (DMEM)にて5%CO₂/95%airの環境で37℃に保って培養した。トリプシンにて細胞を培養フラスコからはがした後、細胞を血球計数器にてカウントし、5.0 × 10⁴ cells/mlになるよう調製した。6mmのコラーゲンタイプIVバイオコートディッシュに、上記細胞含有液体培地を4mlずつ加え、24時間5%CO₂/95%airの環境で37℃に保って培養した。24時間後培地を交換し、その際に各ペプチド(100nM)を添加した。これを3日間継続し、2ディッシュから4つのセクションを選んで写真を撮影して更にそれをスキャナーを用いTIFFファイル形式に画像変換した。次にこのファイルについて画像処理ソフトを用いて神経突起部分の面積を測定した。ペプチド無添加検体を対照とし、各検体におけるデータを対照との比(%)で示した。その結果を表1に示す。

【0045】

【表1】

ペプチド コントロールとの比 (%)

PACAP 38	453.2 ± 72.2
PACAP 27	439.4 ± 84.3
VIP	221.4 ± 29.9
ペプチド 1	364.7 ± 63.2
ペプチド 2	328.9 ± 58.8
ペプチド 3	324.6 ± 67.9
ペプチド 4	276.7 ± 53.3
ペプチド 5	433.5 ± 44.2
ペプチド 6	437.3 ± 129.8
ペプチド 7	250.7 ± 44.0
ペプチド 8	153.2 ± 14.6
ペプチド 9	214.5 ± 34.6
ペプチド 10	367.0 ± 136.1
ペプチド 11	331.6 ± 22.1
ペプチド 12	499.3 ± 123.5
ペプチド 13	242.3 ± 57.1
ペプチド 14	237.9 ± 10.5
ペプチド 15	508.9 ± 65.7

【0046】この結果より、一連のペプチド誘導体は神経突起誘発作用を有していることが明らかであり、本来その活性が低いはずのVIP誘導体も部分的構造変換によって高い活性を有することが明らかとなった。

【0047】〔実施例2〕（気管支拡張試験）

参考例1にて合成したペプチド2および5について、以下の方法に従い、気管支平滑筋拡張時の一時的な収縮作用の有無を試験した。Hartley 系雄性モルモット (350~450 g)、6~7 週齢（日本 SLC）を殴打気絶させ、大腿動脈より放血致死させた後、開胸し気管を摘出した。気管に付着している脂肪組織を可及的に除去し、食道との反対側の軟骨部分を縦に切断した後、軟骨に沿って軟骨2本を含む幅に切断して切片とした。気道上部、中央付近及び下部のそれぞれ1切片を選び、各々を軟骨部分において絹糸で結び、連鎖状切片とした。標本はマグナス槽（容量5ml、温度 37 °C、荷重 1.5 g、95 % O₂+ 5 % CO₂ 通気下）内に懸引した。生理的溶液には Krebs 溶液を用いた。反応は isometric transducer (TB-612 T, TB-611 T: 日本光電) を用いて amplifier (RMP-6018 M: 日本光電) を介して recorder (WT-685 G, 日本光電) 上に描写した。アセチルコリン 10⁻⁵ M による収縮が安定後、各被験ペプチド (3 × 10⁻⁷ M) を一標本に一

濃度投与し、3 時間測定後、イソプロテレノール (isoprotenerol) 10⁻⁶ M を投与し、その値を 100 % 弛緩として各被験物質の弛緩率を求めた。その結果 PACAP 27, PACAP 38 はともに投与直後一時的に収縮作用を持つことが明らかとなった。しかしながら、PACAP ペプチド誘導体（ペプチド2）およびVIP ペプチド誘導体（ペプチド5）はいずれもかかる作用が認められず、純然たる気管支拡張作用のみを示した。このことは、気管支喘息あるいはそれに相当したアレルギー患者においても本発明において有効成分とする一連のペプチド誘導体は副作用となりうる気管支収縮作用を示さず、安全に使用できることを示している。

【0048】

【発明の効果】本発明によれば、気管支収縮作用などの副作用がなく、臨床上安全に使用できる神経突起誘発剤が提供される。本製剤は、神経突起誘発作用により、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの改善、さらには神経系に障害を与える抗腫瘍剤等の薬物に対する防御に有効である。

【0049】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<:120>: Agent for inducing neurite
<:130>: P99-0701
<:160>: 29
<:170>: PatentIn Ver. 2.0
<:210>: 1
<:211>: 27
<:212>: PRT
<:213>: Artificial Sequence
<:220>:
<:223>: Synthetic Peptide
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 4
<:223>: Xaa represents Ala or Gly
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 5
<:223>: Xaa represents Ile or Val

<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 9
<:223>: Xaa represents Asn or Ser
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 11
<:223>: Xaa represents Thr or Ser
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 13
<:223>: Xaa represents Leu or Tyr
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 15
<:223>: Xaa represents Lys or Arg
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 17
<:223>: Xaa represents Met or Leu or nLeu
<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 20
<:223>: Xaa represents Lys or Arg or Gln

<:220>:
<:221>: PEPTIDE
<:222>: 21
<:223>: Xaa represents Lys or Arg
<:220>:
<:221>: PEPTIDE

<:222>: 24
 <:223>: Xaa represents Asn or Ala
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 25
 <:223>: Xaa represents Ser or Ala
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 26
 <:223>: Xaa represents Ile or Val
 <:400>: 1
 His Ser Asp Xaa Xaa Phe Thr Asp Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Arg Xaa Gln
 1 5 10 15
 Xaa Ala Val Xaa Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Xaa Leu
 20 25
 <:210>: 2
 <:211>: 2
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequenece
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 2
 Gly Lys
 1
 <:210>: 3
 <:211>: 2
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequenece
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 3
 Gly Arg
 1
 <:210>: 4
 <:211>: 3
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequenece
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 4
 Gly Lys Arg
 1
 <:210>: 5
 <:211>: 3
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequenece
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 5

Gly Arg Arg

1

<:210>: 6

<:211>: 3

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 6

Asn Gly Lys

1

<:210>: 7

<:211>: 3

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 7

Asn Gly Arg

1

<:210>: 8

<:211>: 4

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 8

Asn Gly Lys Arg

1

<:210>: 9

<:211>: 4

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 9

Asn Gly Arg Arg

1

<:210>: 10

<:211>: 11

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 2
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 3
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 5
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 7
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 9
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 11
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:400>: 10
 Gly Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Xaa Val Xaa Asn Xaa
 1 5 10
 <:210>: 11
 <:211>: 12
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequence
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide

 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 3
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 4
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 6
 <:223>: Xaa represents Lys or Arg
 <:220>:
 <:221>: PEPTIDE
 <:222>: 8

<:223>: Xaa represents Lys or Arg

<:220>:

<:221>: PEPTIDE

<:222>: 10

<:223>: Xaa represents Lys or Arg

<:220>:

<:221>: PEPTIDE

<:222>: 12

<:223>: Xaa represents Lys or Arg

<:400>: 11

Asn Gly Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Xaa Val Xaa Asn Xaa

1 5 10

<:210>: 12

<:211>: 38

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 12

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr Lys

20 25 30

Gln Arg Val Lys Asn Lys

35

<:210>: 13

<:211>: 27

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 13

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<:210>: 14

<:211>: 28

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 14

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<:210>: 15

<:211>: 27

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 15

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Asn Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<:210>: 16

<:211>: 27

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 16

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<:210>: 17

<:211>: 27

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 17

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<:210>: 18

<:211>: 28

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 18

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Ser Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<:210>: 19

<:211>: 28

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 19

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<:210>: 20

<:211>: 28

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 20

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<:210>: 21

<:211>: 28

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 21

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln

1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<:210>: 22

<:211>: 31

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 22

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln

1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Gly Lys Arg

20 25 30

<:210>: 23

<:211>: 27

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 23

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Arg Gln

1 5 10 15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<:210>: 24
 <:211>: 30
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequence
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 24
 His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg
 20 25 30

<:210>: 25
 <:211>: 38
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequence
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 25
 His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr Lys
 20 25 30
 Gln Arg Val Lys Asn Lys
 35

<:210>: 26
 <:211>: 38
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequence
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 26
 His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Arg Arg Tyr Arg
 20 25 30
 Gln Arg Val Arg Asn Arg
 35

<:210>: 27
 <:211>: 39
 <:212>: PRT
 <:213>: Artificial Sequence
 <:220>:
 <:223>: Synthetic Peptide
 <:400>: 27
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Gly Lys Arg Tyr
 20 25 30

Lys Gln Arg Val Lys Asn Lys

35

<:210>: 28

<:211>: 39

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 28

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln

1

5

10

15

Leu Ala Val Arg Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn Gly Arg Arg Tyr

20

25

30

Arg Gln Arg Val Arg Asn Arg

35

<:210>: 29

<:211>: 38

<:212>: PRT

<:213>: Artificial Sequence

<:220>:

<:223>: Synthetic Peptide

<:400>: 29

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1

5

10

15

Met Ala Val Gln Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Arg Arg Tyr Arg

20

25

30

Gln Arg Val Arg Asn Lys

35

【0050】

【配列表フリーテキスト】配列番号1 : Xaa はAla 又は Gly を表す (存在位置 : 4)

配列番号1 : Xaa はIle 又はVal を表す (存在位置 : 5)

配列番号1 : Xaa はAsn 又はSer を表す (存在位置 : 9)

配列番号1 : Xaa はThr 又はSer を表す (存在位置 : 11)

配列番号1 : Xaa はLeu 又はTyr を表す (存在位置 : 13)

配列番号1 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 15)

配列番号1 : Xaa はMet 又はLeu 又はnLeuを表す (存在位置 : 17)

配列番号1 : Xaa はLys 又はArg 又はGln を表す (存在位置 : 20)

配列番号1 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 21)

配列番号1 : Xaa はAsn 又はAla を表す (存在位置 : 2

4)

配列番号1 : Xaa はSer 又はAla を表す (存在位置 : 25)

配列番号1 : Xaa はIle 又はVal を表す (存在位置 : 26)

【0051】配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 2)

配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 3)

配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 5)

配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 7)

配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 9)

配列番号10 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 11)

【0052】配列番号11 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 : 3)

配列番号11 : Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置 :

4)

配列番号11: Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置:

6)

配列番号11: Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置:

8)

配列番号11: Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置: 1

0)

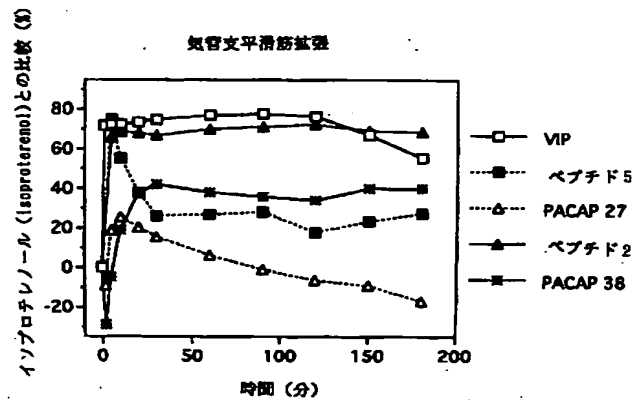
配列番号11: Xaa はLys 又はArg を表す (存在位置: 1

2)

【図面の簡単な説明】

【図1】VIP、PACAPおよびこれらのペプチド誘導体による、気管支平滑筋収縮作用を示す。

【図1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA04 BA08 BA19
 BA23 CA21 CA22 CA25 CA28
 DB59 MA16 MA31 MA35 MA37
 MA41 MA43 MA52 MA56 MA60
 MA66 NA06 NA14 ZA011
 ZA021 ZA151 ZA161
 4H045 AA30 BA18 BA19 CA40 EA21
 FA33